

Fracaso renal agudo por ciclosporina A. Posible papel patogénico de las prostaglandinas

J. M. Morales, M. Praga, A. Andrés, B. Ortuño * y J. L. Rodicio

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología y Medicina Nuclear *. Hospital 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

RESUMEN

La CyA es potente inmunosupresor de probada eficacia en el trasplante de órganos y en las enfermedades autoinmunes. La toxicidad renal es el principal efecto secundario de la CyA. Presentamos dos casos de fracaso renal agudo de características prerrenales inducidos por CyA en dos situaciones distintas: en un paciente con un trasplante renal, por una clara interacción eritromicina-CyA, y en un paciente con síndrome nefrótico corticorresistente debido a HSF. Ambos casos se solucionaron rápidamente con la suspensión de la eritromicina y reducción de la dosis de CyA en el primer caso y suspensión de la CyA en el segundo caso. Ambas situaciones se asociaron con niveles urinarios bajos de PGE₂ y 6-keto-PGF, niveles que se normalizaron al solucionarse el cuadro clínico. Concluimos, por tanto, que la vasoconstricción inducida por CyA puede estar influenciada por una deficiencia de las prostaglandinas vasodilatadoras.

Palabras clave: **Fracaso renal agudo. Ciclosporina A. Prostaglandinas.**

CYCLOSPORINE-A INDUCED ACUTE RENAL FAILURE. THE PATOGENIC ROLE OF PROSTAGLANDINS

SUMMARY

CyA is a powerful immunosuppressive agent. CyA nephrotoxicity is the main side effect. We present herein two cases of prerrenal acute renal failure induced by CyA in two different situations: in a renal transplant patient that presented a clear interaction Erythromycin-CyA and in a patient with corticorresistant nephrotic syndrome due to Focal Glomerulosclerosis. When Erythromycin was stopped and CyA was reduced, in the first case, and when CyA was retired in the second one, acute renal failure were resolved. In both situations low urinary levels of PGE₂ and 6-Keto-PGF were seen and they improved to normal urinary values when clinical pictures were resolved. In summary, renal vasoconstriction induced by CyA could be influenced by a deficiency of vasodilatory prostaglandins.

Key words: **Acute renal failure. Cyclosporine A. Prostaglandins.**

Correspondencia: Dr. J. M. Morales Cerdán.
Servicio de Nefrología. Unidad de Trasplante Renal.
Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,400.
28041 Madrid.

Introducción

La ciclosporina es un medicamento inmunosupresor de probada eficacia en modelos experimentales de trasplantes de tejidos y, sobre todo, en trasplantes de órganos en la clínica¹. A diferencia de otros fármacos inmunosupresores, la CyA altera selectivamente la respuesta inmune, interfiriendo directamente en la función de las células T².

La toxicidad renal es el principal efecto secundario de la CyA¹. Los efectos de la CyA en el riñón se dividen en dos grupos: cambios funcionales y cambios estructurales. Los primeros se asocian con efectos tubulares y con un incremento de la resistencia vascular renal, siendo ambos totalmente reversibles. Los cambios estructurales consisten en una afectación del túbulo proximal que es reversible y en una alteración vascular e intersticial crónica que es irreversible³. Las formas clínicas de nefrotoxicidad por CyA incluyen fundamentalmente la disfunción renal aguda transitoria que pueda dar lugar en ocasiones a un fracaso renal agudo reversible y la nefrotoxicidad crónica^{1,3,4,5}. También la CyA puede dar lugar a un cuadro parecido al síndrome urémico hemolítico⁶, y algunos pacientes pueden desarrollar hipertensión arterial⁷. Además, en el trasplante renal existe otra forma clínica de nefrotoxicidad por CyA, caracterizada por el retraso en la función inicial del injerto^{1,4,5}.

La disfunción renal aguda transitoria inducida por CyA es considerada como una alteración funcional debida a vasoconstricción renal⁸. Se ha sugerido en algunos modelos animales⁹ que la vasoconstricción renal puede ser mediada por una disminución de las prostaglandinas vasodilatadoras o bien por un predominio de las prostaglandinas vasoconstrictoras, es decir, del tromboxano A₂. Sin embargo, en el hombre el papel patogénico de las prostaglandinas vasodilatadoras no es del todo bien conocido.

Presentamos a continuación dos casos de fracaso renal agudo inducido por CyA en dos situaciones distintas: en un paciente con un síndrome nefrótico y en un paciente con un trasplante renal. En ambos casos el fracaso renal se acompañó de niveles urinarios bajos de prostaglandinas vasodilatadoras.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de cuarenta y dos años con trasplante renal funcionando inmunosuprimido con esteroides y CyA que ingresó en otro hospital a los seis meses del trasplante por presentar una neumonía basal derecha. Fue tratado con eritromicina, 4 g/día, sin efectuar ningún cambio en la dosis de CyA que mantenía en ese momento, 5 mg/kg/día. A las cuarenta y ocho horas desarrolló un abrupto y progresivo empeoramiento de la función renal, que se caracterizó por la presencia de oliguria y niveles urinarios bajos de Na.

En ese momento no había recibido contraste radiológico, no tenía fallo hepático ni cardíaco ni tampoco rabdomiólisis ni uro-

patía obstructiva. No le habían administrado ningún otro medicamento, incluidos diuréticos. Fue necesario dializarle en varias ocasiones y el séptimo día fue trasladado a nuestro hospital, evidenciándose en ese momento niveles elevados de CyA en sangre, niveles bajos de PGE₂ en orina y una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se suspendió la administración de eritromicina, cambiándola por cefotaxima, y la dosis de CyA fue reducida a 4 mg/kg/día. Posteriormente la función renal se recuperó, normalizándose los parámetros hormonales (fig. 1).

Caso 2

Paciente de cuarenta años diagnosticado de síndrome nefrótico corticorresistente debido a hialinosis focal y segmentaria (HSF). Seguía tratamiento con furosemida y espirolactona desde varios meses antes. La TA era normal y tenía discretos edemas periféricos. Analíticamente presentaba Cr sérica 1,1 mg/dl; aclaramiento de Cr, 85 ml/m, albúmina sérica, 2,2 g/l, proteinuria, 18 g/día, y excreción fraccional de sodio (EFNA), 1,1 %.

En un intento de controlar el síndrome nefrótico se administró CyA a dosis de 7,5 mg/kg/día. Al cuarto día de tratamiento se evidenció un abrupto empeoramiento de la función renal, acompañado de una EFNA de 0,35 % y de una disminución de la proteinuria hasta 7,2 g/día. Inmediatamente se suspendió la CyA y la función renal volvió a la normalidad a las cuarenta y ocho horas. Los valores urinarios de 6-keto-PGF (metabolito de la prostaciclina) aumentaron progresivamente después de la supresión de la CyA (150, 257 y 332 pg/m en los días primero, tercero y quinto después de la retirada, respectivamente). La actividad de renina plasmática estaba elevada durante y al finalizar el episodio de disfunción renal (fig. 2). No hubo cambios en la TA ni en el peso corporal, habiendo seguido tomando diuréticos con la misma dosis durante el episodio.

Comentario

Estos dos pacientes presentaron un episodio de nefrotoxicidad aguda severa reversible por CyA. El primero presentó una clara interacción eritromicina-CyA, hecho bien documentado en la literatura^{10,12}. El aumento de los niveles de CyA acompañado de fracaso renal agudo coincidiendo con el tratamiento con eritromicina, junto con la rápida resolución del problema cuando se suspendió la eritromicina y se disminuyeron las dosis de CyA, sugiere claramente la interacción de ambas drogas.

En el segundo caso, la administración de CyA, con la intención de controlar el síndrome nefrótico, se acompañó de un deterioro importante de la función renal, que volvió a la normalidad cuarenta y ocho horas después de suspender la CyA.

Característicamente, en los dos casos se evidenció un fracaso renal agudo con un patrón urinario prerrenal o funcional: Na urinario bajo o extremadamente bajo y EFNA < 1 %. En el primer caso se evidenció además la existencia de niveles altos de CyA, todo ello sugerente de nefrotoxicidad por CyA¹³. Además, la pronta resolución del cuadro clínico después de las medidas antes mencio-

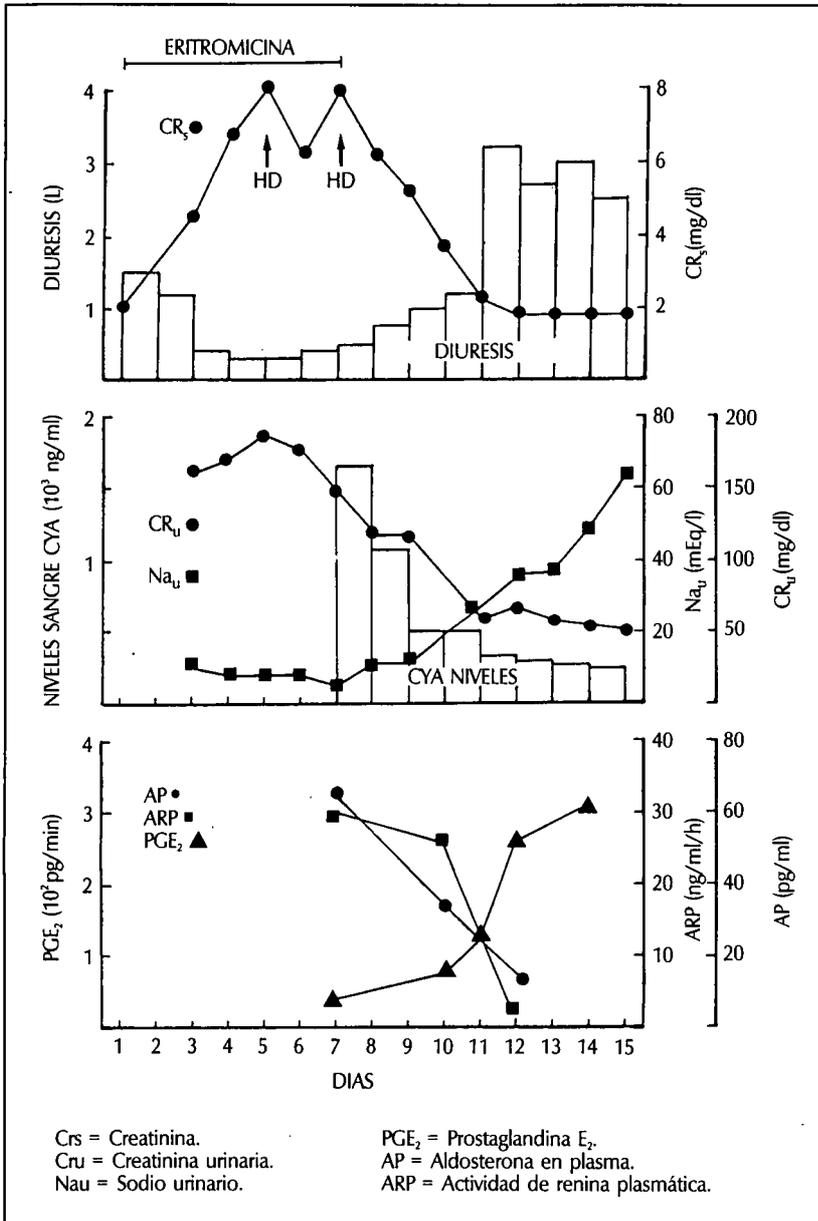


Fig. 1.—Fracaso renal agudo por interacción eritromicina-CyA (reproducido con permiso. J. M. Morales y cols.: Transplantation, 46:163, 1988).

nadas demuestra que la disfunción renal fue esencialmente funcional. Por tanto, ambos casos son dos ejemplos ilustrativos en la clínica del fracaso renal agudo hemodinámico inducido por CyA en modelos animales⁸.

Es un hecho bien conocido que la eritromicina disminuye el aclaramiento metabólico de la CyA¹¹. Si es necesario asociar ambas drogas, hecho relativamente frecuente en pacientes inmunosuprimidos, es importante disminuir la CyA incluso hasta un tercio de la dosis previa para evitar la interacción medicamentosa¹². Por el contrario, si no se tiene la precaución de ajustar la dosis de CyA, en los días posteriores al comienzo del tratamiento con eri-

tromicina se evidenciarán niveles elevados de CyA, pudiendo producirse un deterioro de la función renal, tanto más severo cuanto más se prolongue la asociación, sobre todo si no se modifica en ningún momento la dosis de CyA.

Desde 1986 está bien documentado que la CyA puede ser efectiva en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente, principalmente si es debido a mínimos cambios glomerulares^{14,15}. Sin embargo, la utilidad de la CyA en el síndrome nefrótico corticorresistente debido a hialinosis segmentaria y focal es mucho menos clara^{14,16}, objetivándose en el estudio multicéntrico realizado en

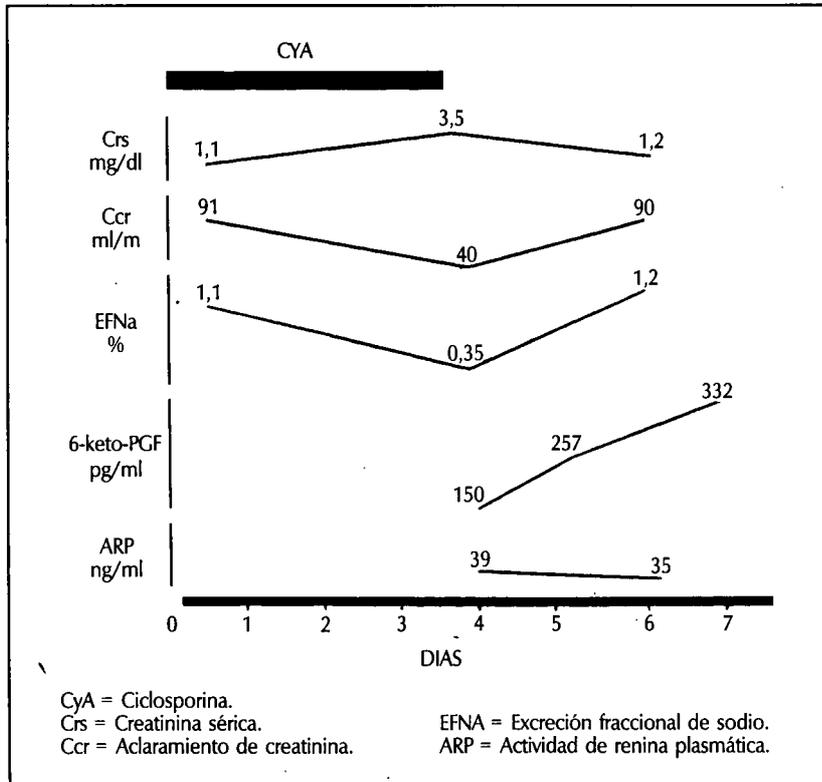


Fig. 2.—Fracaso renal agudo por CyA en un paciente con síndrome nefrótico.

Francia que la CyA puede ser útil en la HSF únicamente si la función renal es normal y si en la biopsia renal previa al tratamiento no hay lesiones importantes¹⁷. La presencia del fracaso renal agudo como complicación del tratamiento con CyA en pacientes con síndrome nefrótico es poco frecuente. De hecho, en el estudio citado previamente de 98 pacientes con síndrome nefrótico tratados con CyA, en cinco de ellos (9,8 %) diagnosticados de HSF se evidenció un deterioro temprano y abrupto de la función renal, siendo necesario suspender la CyA. En los cinco pacientes se evidenciaron, en la biopsia renal previa al tratamiento, lesiones vasculares o intersticiales. Por tanto, es en los pacientes con síndrome nefrótico debido a HSF en los que se puede esperar un efecto menos beneficioso en el síndrome nefrótico y además un efecto deletéreo en la función renal, aunque afortunadamente poco frecuente.

Todavía no se conoce exactamente por qué mecanismo la CyA produce vasoconstricción renal. Se ha invocado la participación del sistema nervioso simpático¹⁸, el estímulo de la producción del tromboxano A₂¹⁹, así como del factor activador de las plaquetas²⁰, la posible participación de las quininas²¹, el aumento del calcio intracelular²², y más recientemente se ha involucrado a la endotelina como causante de la vasoconstricción renal²³. Una de las hipótesis más aceptadas sugiere que la CyA altera el balance de las prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina y PGE₂) y vasoconstrictoras (tromboxano A₂). Así,

observaciones experimentales y clínicas apoyan el papel del tromboxano A₂ como factor causal de las alteraciones hemodinámicas inducidas por CyA²³⁻²⁵. De hecho, el tratamiento en la clínica con inhibidores del tromboxano ha mejorado la vasoconstricción renal por CyA²⁶, sobre todo en los pacientes que tomaban calcioantagonistas, fármacos que atenúan la toxicidad renal por CyA²⁷. Además estudios experimentales en animales sugieren que la vasoconstricción renal puede estar favorecida por una disminución de la producción de prostaciclina⁹ y que los análogos de la PGE₂²⁸ y PGE₁²⁹ pueden reducir la nefrotoxicidad por CyA.

En nuestros casos fue evidente que en el momento en que los niveles de CyA eran muy altos se objetivaron unos niveles urinarios bajos de PGE₂ en el paciente con trasplante renal, y en el segundo caso el momento de máximo deterioro de la función renal se asoció con niveles urinarios bajos de 6-keto-PGF, metabolito de la prostaciclina, junto con la activación del SRAA en ambos pacientes. El aumento de los niveles de PGE₂ y 6-keto-PGF después de reducir la dosis o suspender la CyA sugiere que la inhibición de la síntesis de PGE₂ y prostaciclina puede jugar un papel en la patogenia del fracaso renal agudo inducido por CyA.

En el síndrome nefrótico, la activación del SRAA es un hecho esperado y frecuente cuando existe disminución del volumen intravascular. En este caso, el efecto vasoconstrictor del SRAA es balanceado normalmente por las

prostaglandinas vasodilatadoras. Sin embargo, la explicación de por qué está activado el SRAA no está tan clara en el paciente con trasplante renal. Aunque estudios animales han sugerido que el SRAA está activado cuando se administra CyA¹⁸, en humanos se ha evidenciado que el sistema está inhibido³⁰. Por tanto, es posible que la activación del SRAA puede ser una consecuencia del efecto de la CyA en el riñón, aunque no se puede descartar un efecto del sistema nervioso simpático en el SRAA.

La explicación podría ser que la CyA induce una inhibición de la síntesis de la PGE₂, como en algunos modelos animales²⁸, y como consecuencia de ello existiría vasoconstricción renal debido a la pérdida del efecto modulador de las prostaglandinas vasodilatadoras. Este hecho podría activar el SRAA, que a su vez aumentaría la isquemia renal. Simplemente con la disminución de la dosis de CyA, el círculo vicioso puede ser roto. La rápida reducción de la actividad de renina plasmática y aldosterona, junto con el aumento de la PGE₂ urinaria, apoya claramente esta hipotética explicación.

En resumen, hemos demostrado que el fracaso renal agudo inducido por CyA se asoció con niveles urinarios bajos de PGE₂ y de 6-keto PGF. Por tanto, es posible que la vasoconstricción renal inducida por CyA puede estar influenciada por una deficiencia de las prostaglandinas vasodilatadoras. Clínicamente es necesario recalcar la importancia de detectar precozmente cualquier interacción medicamentosa con la CyA y que dicha droga debe ser administrada con precaución en pacientes con síndrome nefrótico, fallo cardíaco y cualquier situación clínica en la que las prostaglandinas vasodilatadoras son teóricamente necesarias para mantener la perfusión glomerular.

Agradecimientos

Agradecemos a la Sta. F. Izquierdo la labor de mecanografía.

Bibliografía

- Kahan BD: Drug therapy: cyclosporine. *N Engl J Med*, 321:1725-1738, 1989.
- Lillehoj HE, Malek TR y Shevach EM: Differential effect of cyclosporine A on the expression of T and beta lymphocyte activation antigens. *J Immunol*, 133:244-250, 1984.
- Mason J: Renal side effects of Cyclosporine. *Transplant Proc*, 20:1280-1283, 1990.
- Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 30:964-974, 1986.
- Morales JM y Andrés A: Inmunosupresión en el trasplante renal. *JANO*, 41:97-133, 1991.
- Shulman H, Striker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R y Thomas ED: Nephrotoxicity of cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation: glomerular thromboxanes and tubular injury. *N Engl J Med*, 305:1392-1396, 1981.
- Chapman JR, Marcén R, Arias M, Raine AEG, Dunnill MS y Morris PJ: Hypertension after renal transplantation: a comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation*, 43:860-864, 1987.
- Murray BM, Paller MS y Ferris TF: Effect of cyclosporin administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int*, 28:767-774, 1985.
- Neild GM, Rocchi G, Imberti L, Fumagalli F, Brown Z, Remuzzi G y Williams DG: Effect of cyclosporin A on prostaglandin synthesis by vascular tissue. *Thrombosis Res*, 32:373-379, 1983.
- Ptachcinsia RJ, Carpenter BJ, Burckart CJ, Venkatakaman R y Rosenthal JT: Effect of erythromycin on cyclosporine levels. *N Engl J Med*, 313:1416-1417, 1985.
- Griño JM, Sabaté I, Castela AM, Guardia M, Serón D y Alsina J: Erythromycin and cyclosporine. *Ann Intern Med*, 105:467-468, 1986.
- Morales JM, Andrés A, Prieto C y Rodicio JL: Efecto de la eritromicina en los niveles de ciclosporina. *Nefrología*, 7:199-200, 1987.
- Morales JM, Andrés A, Alcázar JM, Prieto C, Sáenz de Tuesta, Ruilope LM y Rodicio JL: Usefulness of fractional excretion of sodium as index of cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplant Proc*, 20 (supl.), 3:691-699, 1988.
- Meyrier A, Simon P, Ferrer G y Condamine-Meyrier MC: Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. *Br Med J*, 292:789-792, 1986.
- Tejani A, Butt K, Trachtman, Suthantiran M, Rosenthal C y Khawar M: Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*, 33:729-734, 1988.
- Morales JM, Andrés A, Prieto C, Praga MJ, Gutiérrez Millet V y Rodicio JL: Cyclosporin-induced partial and transient improvement of nephrotic syndrome in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron*, 53:283-284, 1989.
- A. Meyrier MC, Condamine D. Broneer and The collaborative group of the French Society of Nephrology: Treatment of adult nephrotic syndrome with cyclosporin A: Minimal-change and focal-segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*, 35:S37-42, 1991.
- Paller MS y Murray BM: Renal dysfunction in animal models of cyclosporine, toxicity. *Transplant Proc*, 17:155-158, 1985.
- Perico N, Benigni A, Zoja C, Delaini F y Remuzzi G: Functional significance of exaggerated renal thromboxane A₂ synthesis induced by cyclosporine. *Am J Physiol*, 251:F581-587, 1986.
- Rodríguez Puyol D, Lamas S, Olivera A, Ortega G, López Farré, Hernández L y López Novoa JM: Actions of cyclosporine A on cultured rat mesangial cells. *Kidney Int*, 35:632-637, 1989.
- Spragg J, Weinblatt ME, Coblyn J, Fraser P y Austen KF: Effect of cyclosporine on urinary kalikrein excretion in patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med*, 17 (supl.), 1:81-84, 1988.
- Meyer-Kehnert H y Schrier RW: Cyclosporine A enhances vasopressin induced Ca²⁺ mobilization and contraction in mesangial cells. *Kidney Int*, 34:89-94, 1988.
- Dadan J, Perico N y Remuzzi G: Role of endothelin (EN) in cyclosporine (CsA) induced renal vasoconstriction. *Kidney Int*, 39:479, 1990.
- Elzinga L, Kelley VE, Houghy DC y Bennett WM: Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation*, 43:271-273, 1987.
- Kawaguchi A, Goldman MH, Shapiro R, Foegh ML, Ramwell PW y Lower RR: Increase in urinary thromboxane B₂ in rats caused by cyclosporine. *Transplantation*, 40:214-216, 1985.
- Smith SR, Creech EA, Schafter V, Martin LL, Rakhit A, Douglas FI, Klotman PE y Coffman TM: Effects of thromboxane synthase inhibition with CGS 13080 in human cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 41:199-205, 1992.
- Morales JM, Andrés A, Prieto C, Ortuño B, Estenoz J, Dorado C, Arenas J, Ruilope LM, Fernández-Cruz L y Rodicio JL: Calcium antagonist treatment of recipient minimises early cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation. A prospective randomised trial. *Transplant Proc*, 21:1537-1539, 1989.
- Ruffel B, Donatsch P, Bolsterli HI, Hiestand P y Mihatsch MJ: PGE₂ analogue reduces nephrotoxicity and immunosuppression of cyclosporin in rats. *Transplant Proc*, 17:626-629, 1986.
- Paller MS: The prostaglandin E₂ analog misoprostol reverses acute cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc*, 20(3):634-637, 1988.
- Bantle JP, Nath KA, Sutherland DR, Najarian JS y Ferris F: Effects of cyclosporine on the renin-angiotensin aldosterone system and potassium excretion in renal transplant recipients. *Arch Intern Med*, 145:505-508, 1985.